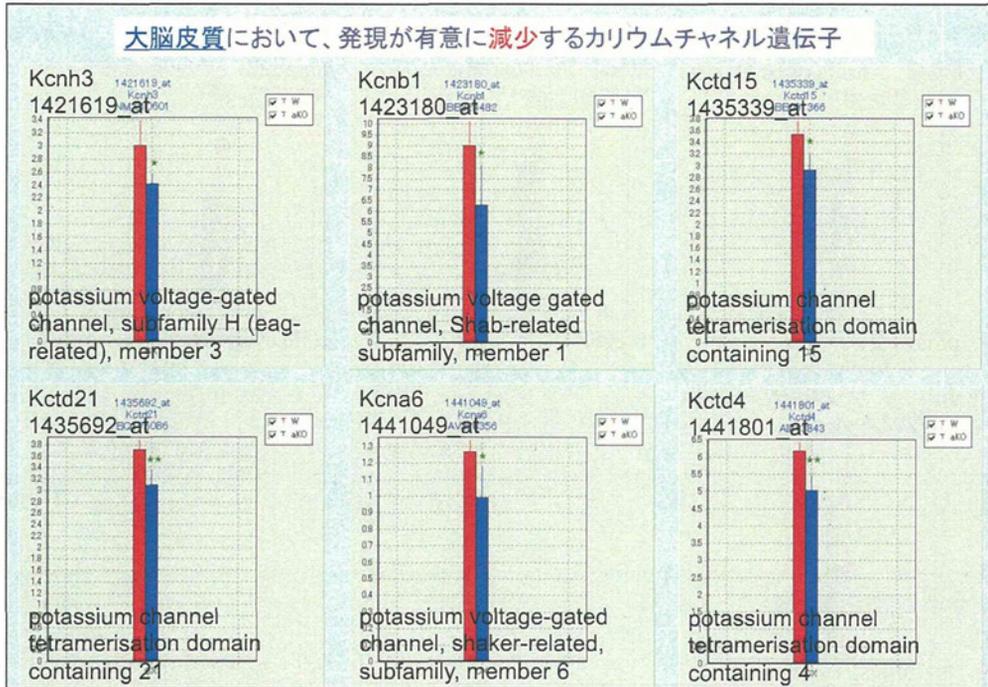
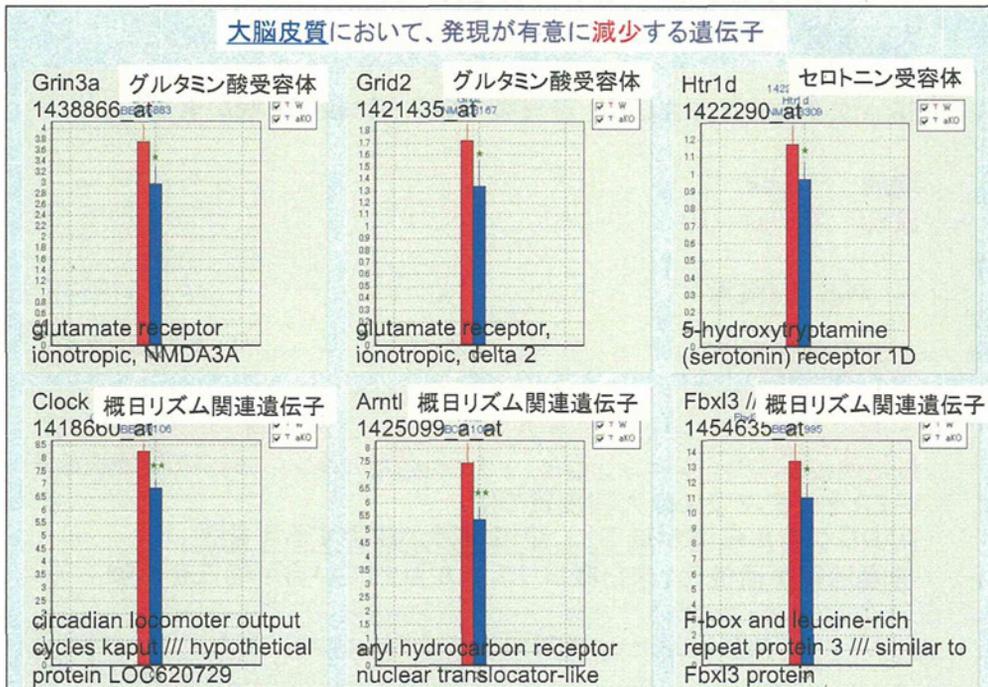


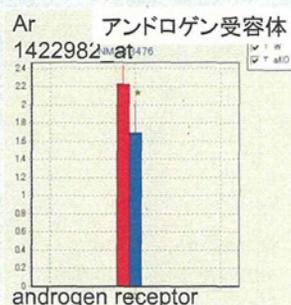
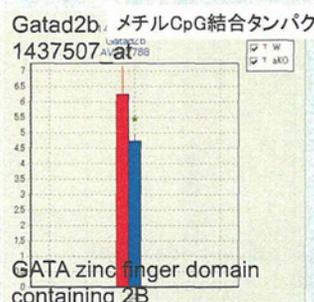
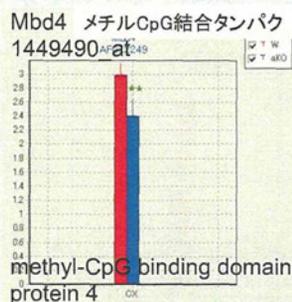
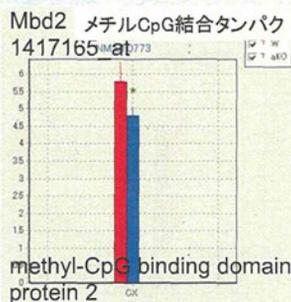
大脳皮質において、発現が有意に減少するカリウムチャネル遺伝子



大脳皮質において、発現が有意に減少する遺伝子



大脳皮質において、発現が有意に減少する遺伝子



27

大脳皮質

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加: 9 ps

減少: 767 ps

→ Pubmed検索

減少する遺伝子:

- ・RAR (及びエストロゲンシグナル)のネットワーク
 - ・カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、及び概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体、メチルCpG結合タンパク(MBD)関連遺伝子
- ER α 欠失マウスの大脳皮質では、RARシグナル伝達が低下し、記憶障害が誘発する可能性、神経活動が活性化、また概日リズムが乱れている可能性を示唆

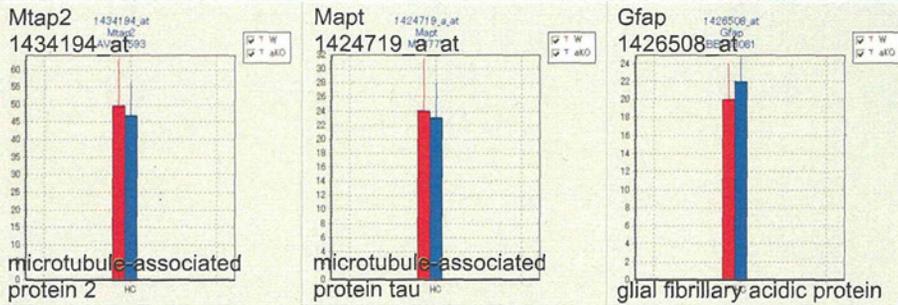
細胞一個あたりの発現コピー数条件: 1.0コピー以上

28

海馬

野生型とER α 欠失マウスとの比較

各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)

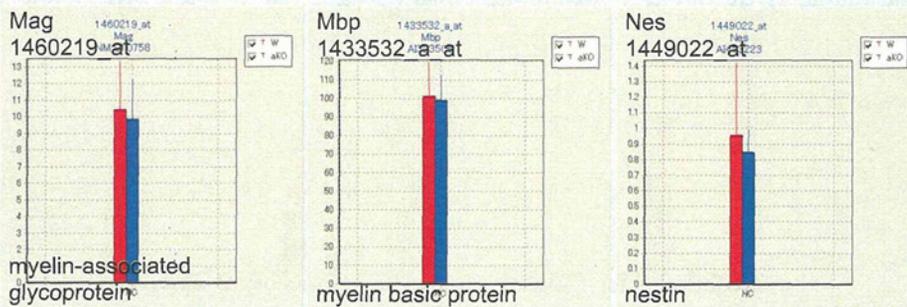


31

海馬

野生型とER α 欠失マウスとの比較

各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)



- ・各分化マーカー：有意差なし
- ・各細胞の増殖・分化程度は、野生型とER α 欠失マウスとで同程度である事が示唆された

海馬

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加: 8 ps

減少: 13 ps

→ Pubmed検索

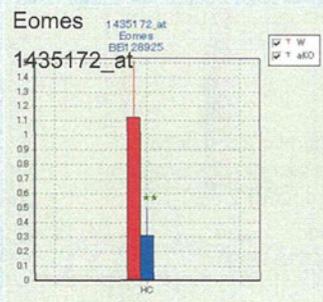
→ 野生型マウスとER α 欠失マウスとの間に違いが認められる
シグナルネットワークは、現時点では認められない

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.7コピー以上

33

海馬

Eomes遺伝子: ER α 欠失マウスにおいて、発現が有意に減少



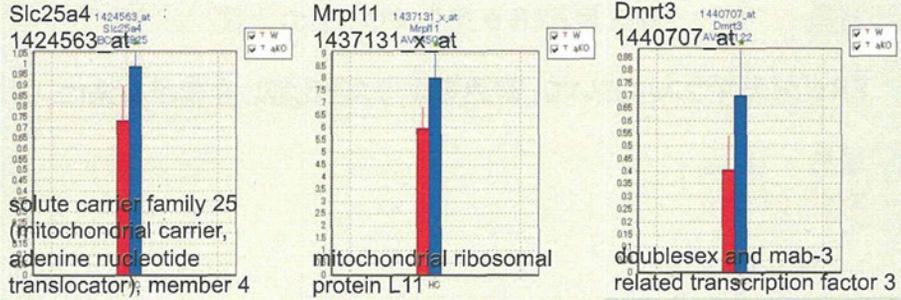
赤: 野生型
青: ER α 欠失マウス

- SVZでのニューロン新生の主要制御因子
- 脳での欠失マウスにおいて、海馬での脳室下領域 (subventricular zone; SVZ) における前駆細胞が減少

→ Eomes遺伝子の発現減少により、SVZでのニューロン新生が抑制される可能性
→ 他の関連遺伝子の発現変動が認められないため、この可能性は低い

海馬において、発現が有意に増加する遺伝子(例)

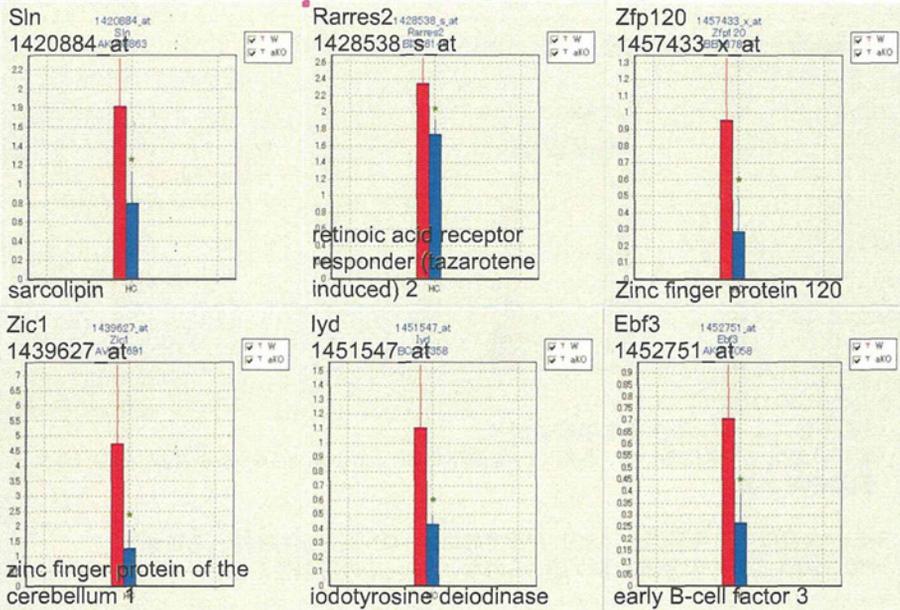
シグナルネットワークは
見いだせなかった



35

海馬において、発現が有意に減少する遺伝子(例)

シグナルネットワークは
見いだせなかった



海馬

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加: 8 ps

減少: 13 ps

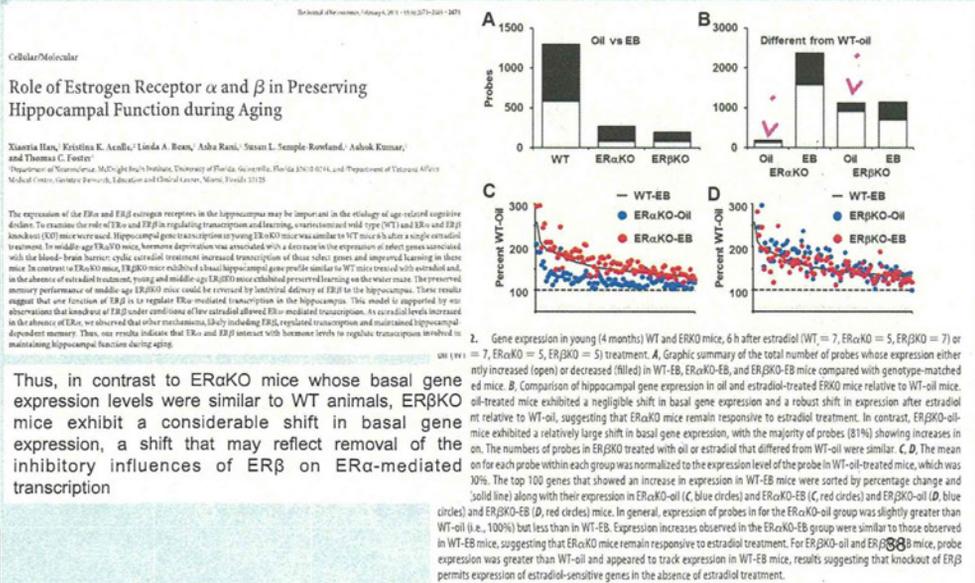
→ Pubmed検索

→ 野生型マウスとER α 欠失マウスとの間に違いが認められる
シグナルネットワークは、現時点では認められない

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.7コピー以上

37

海馬の遺伝子発現は、野生型とER α 欠失マウス間に大差はないという報告 → ER β 欠失マウスでは大きな差



野生型とER α 欠失マウスとの比較

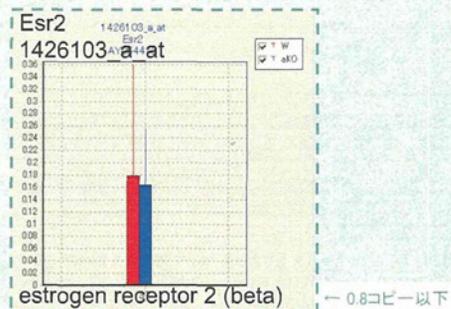
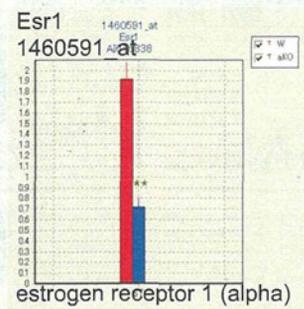
脳幹

39

脳幹

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α とER β 遺伝子の発現



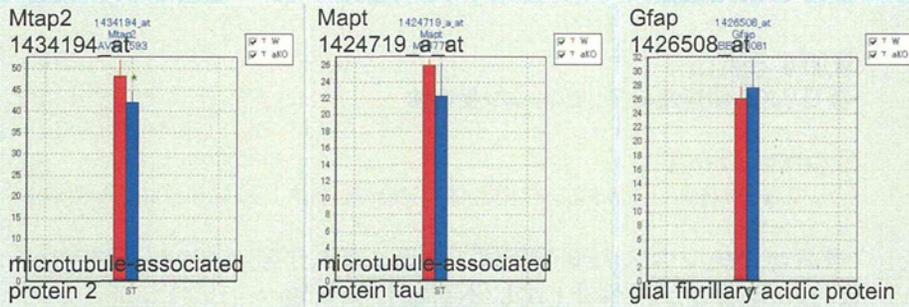
ER α の発現は有意に減少(半減以上)

40

脳幹

野生型とER α 欠失マウスとの比較

各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)

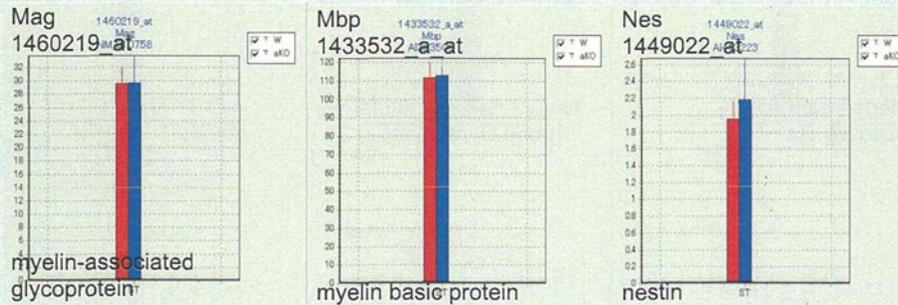


41

脳幹

野生型とER α 欠失マウスとの比較

各細胞の分化マーカー遺伝子の発現：
ニューロン(Mtap2、Mapt)、アストロサイト(Gfap)、
オリゴデンドロサイト(Mag、Mbp)、神経幹細胞(Nes)



- ・各分化マーカー： Mtap2の有意な発現減少、Maptでは有意差なし
- ・各細胞の増殖・分化程度は、野生型とER α 欠失マウスとで同程度である事が示唆された

脳幹

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加: 483 ps

減少: 684 ps

→ Pubmed検索

増加する遺伝子:

・概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体

減少する遺伝子:

・カリウムチャンネル、グルタミン酸受容体、GABA受容体、及びアンドロゲン受容体

→ER α 欠失マウスの脳幹では、概日リズムが乱れている可能性、また神経活動が活性化している可能性を示唆

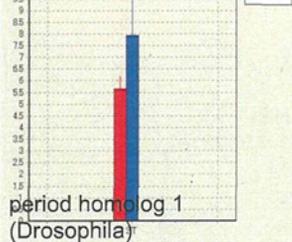
細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.8コピー以上

43

脳幹において、発現が有意に増加する遺伝子

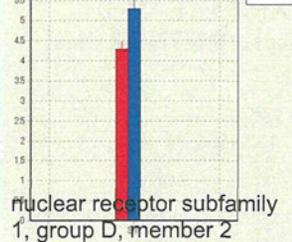
Per1 概日リズム関連遺伝子

1449851_{at}



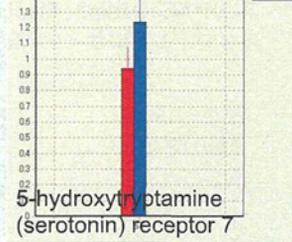
Nr1d2 概日リズム関連遺伝子

1416959_{at}



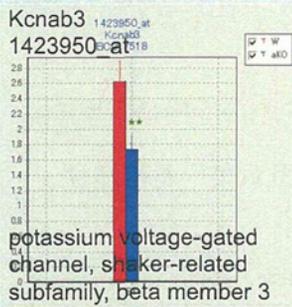
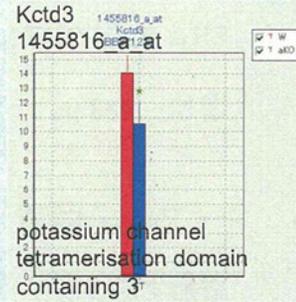
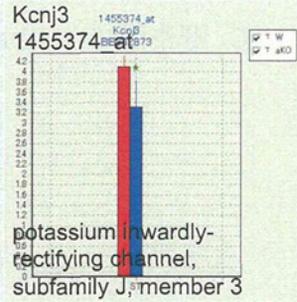
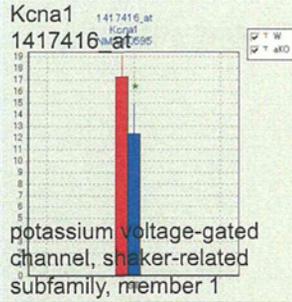
Htr7 セロトニン受容体

1422235_{at}



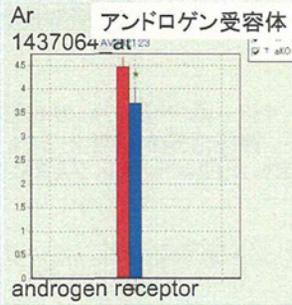
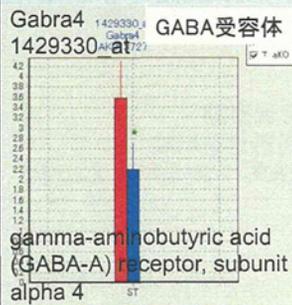
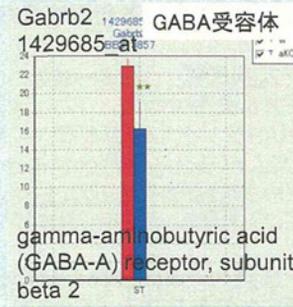
44

脳幹において、発現が有意に減少するカリウムチャネル遺伝子



45

脳幹において、発現が有意に減少する遺伝子



46

脳幹

野生型とER α 欠失マウスとの比較

ER α 欠失マウスにおいて、野生型マウスと比較し発現が有意に、

増加: 483 ps

減少: 684 ps

→ Pubmed検索

増加する遺伝子:

・概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体

減少する遺伝子:

・カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、GABA受容体、及びアンドロゲン受容体

→ER α 欠失マウスの脳幹では、概日リズムが乱れている可能性、
また神経活動が活性化している可能性を示唆

細胞一個あたりの発現コピー数条件: 0.8コピー以上

47

まとめ: 成熟期の雄性ER α 欠失マウスの脳3部位(大脳皮質、海馬、脳幹)サンプルの網羅的に遺伝子発現変動解析→野生型のものと比較・検討

・**大脳皮質** (>細胞一個あたり1.0コピー)

ER α 欠失マウス: 776 (増加:9、減少:767) psの有意な発現変動

RARシグナル伝達が低下し記憶障害が誘発する可能性、神経活動の活性化及び概日リズムが乱れる可能性を示唆

(RAR関連遺伝子、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、セロトニン受容体、概日リズム関連遺伝子、アンドロゲン受容体、メチルGpG結合タンパク(MBD)関連遺伝子)

・**海馬** (>細胞一個あたり0.7コピー)

ER α 欠失マウス: 21 (増加:8、減少:13) psの有意な発現変動

野生型マウスとER α 欠失マウスとの間に違いは、現時点では認められない

・**脳幹** (>細胞一個あたり0.8コピー)

ER α 欠失マウス: 1,125 (増加:483、減少:642) psの有意な発現変動

概日リズムが乱れる可能性及び、神経活動が活性化している可能性を示唆

(概日リズム関連遺伝子、セロトニン受容体、カリウムチャネル、グルタミン酸受容体、GABA受容体、アンドロゲン受容体)

・**アンドロゲン受容体の発現**: 大脳皮質及び脳幹において低下

Circadian Rhythm 関連遺伝子の、野生型とER α 欠失マウスとの発現変動比較 成熟期・肝

<p>TTG183L BisA Wild</p>	<p>TTG184L BisA ERαKO</p>
<p>TTG185L EE Wild</p>	<p>TTG186L EE ERα KO</p>

